

Inibitori delle chinasi ciclina dipendente (CDK 4/6) nel tumore mammario localmente avanzato/metastatico in pazienti con recettori ormonali (RO) positivi e recettore del fattore umano di crescita epidermico di tipo 2 (HER2) negativo.

Indice

1. Introduzione.....	1
1.1 Dati epidemiologici.....	3
2. Valutazione del profilo di efficacia.....	4
3. Valutazione del profilo di sicurezza.....	9
3.1 Segnalazioni di sospetta reazione avversa a inibitori CDK 4/6 in Regione Piemonte	10
4. Valutazioni HTA e raccomandazioni.....	11
4.1 HTA e valutazioni internazionali.....	12
4.2 Raccomandazioni e documenti in Italia.....	15
5. Costi comparativi per i tre inibitori CDK4/6 in base al setting di cura e linea di terapia.....	16
6. Conclusioni.....	17
Bibliografia.....	18
Appendice.....	20

1. Introduzione

Nei tumori che esprimono i recettori ormonali (**RO+**) ma non il fattore umano di crescita epidermico di tipo 2 (**HER2-**) la terapia endocrina in associazione a un inibitore delle chinasi ciclina dipendente 4/6 (CDK 4/6) è un'opzione di trattamento, in assenza di crisi viscerale oppure di compromissione d'organo.

La scelta della terapia endocrina, per la prima linea e per quelle successive, viene effettuata sulla base dello stato menopausale e della sensibilità alla terapia endocrina eseguita in fase adiuvante/metastatica.

Per quanto attiene lo stato menopausale, si identificano i seguenti:

- postmenopausa
- pre/perimenopausa.

Sono attualmente indicati nel setting avanzato/metastatico tre diversi farmaci in grado di inibire in modo selettivo CDK4/6: palbociclib, ribociclib e abemaciclib, in associazione a inibitore dell'aromatasi o fulvestrant (**Tabella 1**).

Tabella 1. Inibitori delle chinasi ciclina dipendente 4/6 (CDK 4/6)			
specialità medicinale	principio attivo	titolare AIC	indicazione terapeutica registrata [fonte: EPAR-Product Information]
Ibrance®	palbociclib	Pfizer	Ibrance è indicato per il trattamento del carcinoma mammario localmente avanzato o metastatico positivo ai recettori ormonali (HR) e negativo al recettore del fattore di crescita epidermico umano 2 (HER2): <ul style="list-style-type: none"> • in associazione ad un inibitore dell'aromatasi; • in associazione a fulvestrant in donne che hanno ricevuto una terapia endocrina precedente (vedere paragrafo 5.1). In donne in pre- o perimenopausa, la terapia endocrina deve essere associata ad un agonista dell'ormone di rilascio dell'ormone luteinizzante (LHRH). <p><i>EPAR-Product Information ultimo aggiornamento 21.07.2021</i></p>
Kisqali®	ribociclib	Novartis	Kisqali, in associazione a un inibitore dell'aromatasi o a fulvestrant, è indicato nelle donne con cancro della mammella in stadio localmente avanzato o metastatico positivo per il recettore ormonale (HR) e negativo per il recettore 2 per il fattore di crescita epidermico umano (HER2), come terapia iniziale a base endocrina o in donne che hanno in precedenza ricevuto una terapia endocrina. In donne in pre- o perimenopausa, la terapia endocrina deve essere associata ad un agonista dell'ormone di rilascio dell'ormone luteinizzante (LHRH). <p><i>EPAR-Product Information ultimo aggiornamento 18.11.2021</i></p>
Verzenio®	abemaciclib	Eli Lilly	Verzenio è indicato per il trattamento di donne con carcinoma della mammella localmente avanzato o metastatico, positivo ai recettori ormonali (HR), negativo al recettore del fattore umano di crescita epidermico di tipo 2 (HER2) in associazione con un inibitore dell'aromatasi o fulvestrant, come terapia endocrina iniziale, o in donne che hanno ricevuto una precedente terapia endocrina. Nelle donne in pre- o perimenopausa, la terapia endocrina deve essere associata con un agonista del LHRH. <p><i>EPAR-Product Information ultimo aggiornamento 21.04.2022</i></p>

Le indicazioni terapeutiche registrate per i tre farmaci sono quindi identiche tranne per l'inclusione dei pazienti di sesso maschile ove palbociclib è l'unico farmaco in indicazione.

Gli studi clinici e i Registri AIFA portano però ad utilizzi diversi. In **Tabella 2** sono riportati i criteri di esclusione e di inclusione che consentono di definire le indicazioni terapeutiche rimborsate, per setting di cura e linea terapeutica, come da criteri definiti da Registro AIFA web-based. In Appendice si riportano invece ulteriori criteri principali di eleggibilità al trattamento (**Tabella A1**). In ogni caso, per le pazienti pre/perimenopausa, la terapia endocrina deve essere associata ad un agonista dell'ormone di rilascio dell'ormone luteinizzante (LHRH). Quanto riassunto in **Tabella 2** costituisce la base di partenza sia per la tabulazione delle evidenze di letteratura in setting di cura e linea di terapia (**Table 4 – 7**) che per l'eventuale formulazione di quesiti clinici (vedi capitolo 7).

Tabella 2. Inibitori delle chinasi ciclina dipendente 4/6 (CDK 4/6): criteri di rimborsabilità da Registro AIFA	
principio attivo	criteri principali (esclusione/inclusione) per definire il setting di cura e la linea di terapia
palbociclib	<ul style="list-style-type: none"> - Blocco registro per la prescrizione di palbociclib se il paziente è maschio solo quando in associazione a fulvestrant. - È consentita la prescrizione di palbociclib+IA in donne in postmenopausa: 1^a linea metastatica e con <i>Disease-free Survival</i> (DFS)>12 mesi dalla fine del trattamento con un IA in neo/adiuvante - È consentito il trattamento palbociclib+fulvestrant ≥4 linea. - Blocco registro per la prescrizione di palbociclib+fulvestrant in 1^a linea ad eccezione delle pazienti con progressione di malattia durante/entro 12 mesi dal completamento di una terapia adiuvante con un inibitore dell'aromatasi (DFS<12 mesi) se in postmenopausa, oppure dal completamento di una terapia con tamoxifene se in pre/perimenopausa. L'associazione palbociclib+fulvestrant è consentita in pazienti con progressione (in corso/entro 1 mese) dopo la fine di una precedente terapia con un IA per malattia avanzata/metastatica se in postmenopausa, oppure di un precedente trattamento endocrino per malattia avanzata/metastatica se in pre/perimenopausa.
ribociclib	<ul style="list-style-type: none"> - Blocco registro per la prescrizione di ribociclib se paziente è maschio. - È consentita la prescrizione di ribociclib+IA solo in 1^a linea qualora essa sia una terapia iniziale oppure sia una terapia endocrina iniziale dopo una linea di chemioterapia in pazienti in premenopausa. - Blocco registro per la prescrizione di ribociclib+IA se DFI ≤12 mesi dalla fine del trattamento con un inibitore dell'aromatasi in neo/adiuvante. - Blocco registro per la prescrizione ribociclib+fulvestrant in pre/perimenopausa. È quindi consentita la prescrizione di ribociclib+fulvestrant solo in postmenopausa, in 1^a e in 2^a linea di trattamento. In particolare per la 2^a linea è concesso il trattamento di ribociclib+fulvestrant solo dopo progressione a terapia endocrina per malattia avanzata.
abemaciclib	<ul style="list-style-type: none"> - Blocco registro per la prescrizione di abemaciclib se paziente è maschio - È consentita la prescrizione di abemaciclib+IA solo in postmenopausa, in 1^a linea e se DFI >12 mesi dalla fine del trattamento con un inibitore dell'aromatasi in neo/adiuvante. - Blocco registro per trattamento abemaciclib+IA in pre/perimenopausa. - È consentita la prescrizione di abemaciclib+fulvestrant solo il 1^a e in 2^a linea di trattamento per malattia metastatica. Per quanto riguarda la 1^a linea la prescrizione è possibile solo se il paziente è in progressione durante la terapia endocrina neo/adiuvante con antiestrogeno/IA oppure se in progressione di malattia entro 12 mesi dal completamento di tale terapia. In 2^a linea di trattamento la prescrizione è consentita a progressione da trattamento endocrino (antiestrogeno/inibitore aromatasi) di 1^a linea per malattia metastatica e la paziente non deve aver ricevuto un precedente trattamento chemioterapico per malattia metastatica

1.1 Dati epidemiologici

I dati epidemiologici regionali, quelli provenienti dalle fonti di letteratura e le previsioni fornite dai clinici afferenti alle strutture ospedaliere della Regione costituiscono uno strumento importante al fine di definire, per linea di terapia e setting di cura, la stima dei pazienti candidabili al trattamento del carcinoma della mammella HR+ HER2-, con inibitori CDK4/6. Questo passaggio congiuntamente alla raccomandazione prodotta dalla Commissione oncologica consente di formulare un indirizzo generale per un'appropriate politica del farmaco a livello regionale.

Tabella 3. Stima del numero di pazienti (incidenza; casi/anno) con diagnosi di carcinoma della mammella in Regione Piemonte		
	numero di pazienti (incidenza; casi/anno)	Fonte
Pazienti con tumore mammella	4765 pazienti di cui <ul style="list-style-type: none"> • 4703 donne • 63 uomini 	Registro tumori Piemonte 2019
HER2 - HR +	3292 donne	70% circa delle donne con K. Mammella presenta un istotipo HER2- HR+ Adrienne G. Waks JAMA 2019
malattia metastatica alla diagnosi	230 donne	6-7% dei casi si presenta metastatico alla diagnosi (ovvero metastatico de novo) AIOM I numeri del cancro in Italia 2021

2. Valutazione del profilo di efficacia

Si riportano di seguito le prove di efficacia relativamente agli esiti di *Progression-free survival* (PFS) e di *Overall survival* (OS) che derivano dalle principali evidenze di letteratura disponibili (studi *pivotal*) per palbociclib, ribociclib e abemaciclib (**Tabella 4 – 7**) mentre si rimanda all'appendice (**Tabella A2 – A4**) per i relativi PICO (Pazienti, Intervento, Confronti, Outcome).

Da queste evidenze si strutturano quattro condizioni di trattamento principali:

1. Postmenopausa in pazienti non trattati con endocrinoterapia o con recidiva tardiva (DFS>12 mesi); palbociclib, abemaciclib, ribociclib costituiscono le opzioni terapeutiche disponibili (**Tabella 4**).
2. Postmenopausa dopo una prima linea ormonale metastatica o con recidiva precoce entro 12 mesi da ormonoterapia adiuvante (DFS ≤ 12 mesi); palbociclib, abemaciclib, ribociclib costituiscono le opzioni terapeutiche disponibili (**Tabella 5**).
3. Premenopausa in pazienti non sottoposte ad endocrinoterapia per malattia metastatica o in recidiva dopo oltre 12 mesi dalla fine della endocrinoterapia adiuvante (DFS>12 mesi); **ribociclib costituisce l'unica opzione terapeutica disponibile (Tabella 6)**.
4. Premenopausa dopo una prima linea ormonale metastatica o con recidiva precoce entro 12 mesi dalla ormonoterapia adiuvante (DFS ≤ 12 mesi); palbociclib, abemaciclib, ribociclib costituiscono le opzioni terapeutiche disponibili (**Tabella 7**).

Tabella 4. POSTMENOPAUSA: pazienti non trattati con endocrinoterapia o con recidiva tardiva (DFS>12 mesi)				
farmaco	studio [ref. bibliografica]	esito: overall survival (OS) intervento vs controllo	esito: progression-free survival (PFS) intervento vs controllo	Requisito innovatività
palbociclib + inibitore aromatasi (IA)	PALOMA-2 vs letrozolo + placebo <i>[Finn 2016]</i>	OS mediana IMMATURA (rispetto allo studio di Finn del 2016 non sono attualmente disponibili dati aggiornati di OS ad un follow-up più lungo)	Follow-up mediano 23 mesi PFS mediana popolazione globale: 24,8 vs 14,5 mesi delta: +10,3 palbociclib+IA [HR: 0,58 (95%IC 0,46 - 0,72)]	no
ribociclib + IA	MONALEESA-2 vs letrozolo + placebo <i>[Hortobagyi 2018]</i> <i>[Hortobagyi 2021]</i>	Follow-up mediano 79,7 mesi OS mediana popolazione globale: 63,9 vs 51,4 mesi delta: +12,5 ribociclib+IA HR [0,76 ; 95% CI, 0,63 - 0,93] <i>[Hortobagyi 2021]</i>	Follow-up mediano 26,4 mesi PFS mediana popolazione globale: 25,3 vs 16 mesi delta: +9,3 ribociclib+IA [HR: 0,56 (95%IC 0,45 - 0,70)] <i>[Hortobagyi 2018]</i>	no
abemaciclib + IA	MONARCH-3 vs letrozolo + placebo <i>[Johnston 2019]</i>	OS mediana IMMATURA (rispetto allo studio di Goetz del 2017 non sono attualmente disponibili dati aggiornati di OS ad un follow-up più lungo)	Follow-up mediano 26,73 mesi PFS mediana: 28,18 vs 14,76 mesi delta: +13,4 abemaciclib+IA [HR: 0,54 (95%IC 0,41 - 0,69)]	no
ribociclib+ fulvestrant	MONALEESA-3 vs fulvestrant +placebo <i>[Slamon JCO 2018]</i> <i>[Slamon JCO 2021]</i>	Follow-up mediano 56,3 mesi OS mediana popolazione globale: 53,7 vs 41,5 mesi delta: +12,2 ribociclib+fulvestrant [HR: 0,73 (95%IC 0,59 - 0,90)] OS mediana popolazione trattata in 1^aL con fulvestrant + ribociclib: NR vs 51,8 mesi [HR: 0,64 (95%IC 0,46 - 0,88)] <i>[Slamon JCO 2021]</i>	Follow-up mediano 20,4 mesi PFS mediana popolazione globale: 20,5 vs 12,8 mesi delta: +7,7 ribociclib+fulvestrant [HR: 0,59 (95%IC 0,48 - 0,73)] PFS mediana popolazione naive a terapia endocrina: [HR: 0,57 (95%IC 0,41 - 0,80)] <i>[Slamon JCO 2018]</i>	si. Innovatività piena (scadenza 21.5.2023)

Legenda: Hazard Ratio (HR); Intervallo Confidenza al 95% (IC 95%)

Tabella 5. POSTMENOPAUSA: dopo 1 linea ormonale metastatica o recidiva precoce entro 12 mesi da ormonoterapia adiuvante (DFS≤12 mesi)				
farmaco	studio [ref. bibliografica]	esito: overall survival (OS) intervento vs controllo	esito: progression-free survival (PFS) intervento vs controllo	Requisito innovatività
fulvestrant + palbociclib	PALOMA-3 vs fulvestrant +placebo [Cristofanilli 2016] [Turner 2018] al basale circa 80% dei paz. sono in post- menopausa	Follow-up mediano 44,8 MESI OS mediana (popolazione globale): 34,9 vs 28 mesi delta: +6,9 palbo.+fulvestrant [HR 0,81 (95% IC 0,64 – 1,03)] NS OS mediana popolazione post-menopausa 34,8 vs 27,1 mesi [HR 0,73 (95% IC 0,57 – 0,95)] OS mediana popolazione già trattata con 1 L terapia sistemica 38 vs 33,8 mesi [HR 0,86 (95% IC 0,60 – 1,22)] NS [Turner 2018]	Follow-up mediano 8,9 MESI PFS mediana (popolazione globale): 9,5 vs 4,6 mesi delta: +4,9 palbo.+fulvestrant [HR 0,46 (95% IC 0,36 – 0,59)] PFS mediana popolazione post-menopausa 9,9 vs 3,9 mesi [HR 0,45 (95% IC 0,34 – 0,59)] PFS mediana popolazione già trattata con 1 L terapia sistemica 9,5 vs 4,6 mesi [HR 0,42 (95% IC 0,29 – 0,60)] [Cristofanilli 2016]	no
fulvestrant + abemaciclib	MONARCH-2 vs fulvestrant +placebo al basale circa 80% dei paz. sono in post- menopausa [Sledge 2017] [Sledge 2020]	Follow-up mediano 47,7 MESI OS mediana 46,7 vs 37,3 mesi delta: +9,4 abema.+fulvestrant [HR: 0,75 (95%IC 0,60 – 0,94)] OS mediana popolazione post-menopausa: [HR 0,77 (95% IC 0,60 – 0,98)] [Sledge 2020]	Follow-up mediano 19,5 MESI PFS mediana (popolazione globale): 16,4 vs 9,3 mesi delta: +7,1 abema.+fulvestrant [HR 0,55 (95% IC 0,44 – 0,68)] PFS mediana popolazione post-menopausa: [HR 0,58 (95% IC 0,46 – 0,72)] [Sledge 2017]	si. Innovatività piena (scadenza 12.12.2022 secondo GU 22.9.2020)
fulvestrant + ribociclib	MONALEESA-3 vs fulvestrant +placebo studio condotto in post- menopausa [Slamon JCO 2018] [Slamon JCO 2021]	Follow-up mediano 56,3 mesi OS mediana (popolazione globale): 53,7 vs 41,5 mesi delta: +12,2 ribo.+fulvestrant [HR: 0,73 (95%IC 0,59-0,90)] OS sottogruppo popolazione trattata in 2L con fulvestrant + ribociclib: 39,7 vs 33,7 mesi [HR: 0,78 (95%IC 0,58-1,03)] NS [Slamon JCO 2021]	Follow-up mediano 20,4 mesi PFS mediana (popolazione globale): 20,5 vs 12,8 mesi delta: +7,1 ribo.+fulvestrant [HR: 0,59 (95%IC 0,48 – 0,73)] PFS mediana popolazione già trattata con 1 L terapia sistemica: [HR: 0,56 (95%IC 0,42 – 0,74)] [Slamon JCO 2018]	si. Innovatività piena (scadenza 22.5.2023)

Legenda: Hazard Ratio (HR); Intervallo Confidenza al 95% (IC 95%); Non statisticamente significativo (NS)

Tabella 6. PREMENOPAUSA: pazienti non sottoposte ad endocrinoterapia per malattia metastatica o in recidiva dopo oltre 12 mesi dalla fine della endocrinoterapia adiuvante (DFS>12 MESI)				
farmaco	studio [ref. bibliografica]	esito: overall survival (OS) intervento vs controllo	esito: progression-free survival (PFS) intervento vs controllo	Requisito innovatività
ribociclib + IA + LHRH	<p>MONALEESA-7 vs letrozolo/tamoxifene +goserelina</p> <p><i>arruolati solo pazienti in pre-menopausa; al basale i pazienti con nuova diagnosi di malattia sono il 40%</i></p> <p><i>[Im S-A NEJM 2019] [Tripathy NEJM 2018]</i></p>	<p>Follow-up mediano 34,6 mesi OS mediana popolazione globale NR vs 40,9 mesi [HR: 0,71 (95%IC 0,54 – 0,95)</p> <p><i>[Im S-A NEJM 2019]</i></p>	<p>Follow-up mediano 19,2 mesi PFS mediana popolazione globale <i>valutazione investigator:</i> 23,8 vs 13 mesi <u>delta: +10,8 ribo+IA</u> [HR: 0,55 (95%IC 0,44 – 0,69)</p> <p>PFS mediana popolazione globale <i>valutazione commissione centrale in cieco di revisione:</i> NR vs 11,1 mesi [HR: 0,43 (95%IC 0,29 – 0,63)</p> <p><i>[Tripathy NEJM 2018]</i></p>	<p>si. Innovatività piena</p> <p>(scadenza 22.5.2023)</p>

Legenda: Hazard Ratio (HR); Intervallo Confidenza al 95% (IC 95%); Non Raggiunta (NR)

MONALEESA-7 include per il 40% pazienti con nuova diagnosi di malattia (definita come pazienti senza prima recidiva o progressione/prima recidiva o progressione entro 90 giorni dalla diagnosi senza precedenti farmaci antitumorali) e per il 60% pazienti con malattia già trattata (per essi l'intervallo libero da malattia era definito come il tempo trascorso dalla diagnosi iniziale alla prima recidiva o progressione).

Tabella 7. PREMENOPAUSA: dopo una prima linea metastatica ormonale o recidiva entro 12 mesi da ormonoterapia adiuvante (DFS≤12mesi)				
farmaco	studio [ref. bibliografica]	esito: overall survival (OS) intervento vs controllo	esito: progression-free survival (PFS) intervento vs controllo	Requisito innovatività
fulvestrant + palbociclib + LHRH	PALOMA-3 vs fulvestrant + placebo + goserelina <i>al basale il 21% dei paz. sono in pre/peri-menopausa</i> [Cristofanilli 2016] [Turner 2018]	Follow-up mediano 44,8 MESI OS mediana popolazione globale: 34,9 vs 28 mesi [HR 0,81 (95% IC 0,64 – 1,03)] NS OS mediana popolazione pre/peri-menopausa 38 vs 38 mesi [HR 1,07 (95% IC 0,61 – 1,86)] OS mediana popolazione già trattata con 1 L terapia sistemica 38 vs 33,8 mesi [HR 0,86 (95% IC 0,60 – 1,22)] NS [Turner 2018]	Follow-up mediano 8,9 MESI PFS mediana popolazione globale: 9,5 vs 4,6 mesi delta: +4,9 palbociclib+fulvestrant [HR 0,46 (95% IC 0,36 – 0,59)] PFS mediana popolazione pre/peri-menopausa 9,5 vs 5,6 mesi [HR 0,50 (95% IC 0,29 – 0,87)] PFS mediana popolazione già trattata con 1 L terapia sistemica 9,5 vs 4,6 mesi [HR 0,42 (95% IC 0,29 – 0,60)] [Cristofanilli 2016]	no
fulvestrant + abemaciclib + LHRH	MONARCH- 2 vs fulvestrant + placebo + LHRH <i>al basale il 21% dei paz. sono in pre/peri-menopausa</i> [Sledge 2017] [Sledge 2020]	Follow-up mediano 47,7 MESI OS mediana 46,7 vs 37,3 mesi delta: +9,4 abemaciclib+fulvestrant [HR: 0,75 (95%IC 0,60 – 0,94)] OS sottogruppo popolazione pre/peri [HR 0,68 (95% IC 0,37 – 1.25)] NS [Sledge 2020]	Follow-up mediano 19,5 MESI PFS mediana popolazione globale: 16,4 vs 9,3 mesi delta: +7,1 abemaciclib+fulvestrant [HR 0,55(95% IC 0,44 – 0,68)] PFS mediana popolazione pre/peri [HR 0,41 (95% IC 0,24 – 0,69)] [Sledge 2017]	si. Innovatività piena (scadenza 12.12.2022 secondo GU 22.9.20)
IA + ribociclib + LHRH	MONALEESA-7 vs tamoxifene/letrozolo + goserelina <i>arruolati solo pazienti in pre-menopausa; al basale i pazienti con nuova diagnosi di malattia sono il 60%</i> [Im S-A NEJM 2019] [Tripathy NEJM 2018]	Follow-up mediano 34,6 mesi OS mediana popolazione globale NR vs 40,9 mesi [HR: 0,71 (95%IC 0,54 – 0,95)] [Im S-A NEJM 2019]	Follow-up mediano 19,2 mesi PFS mediana valutazione investigator: 23,8 vs 13 mesi delta: +10,8 ribociclib+IA [HR: 0,55 (95%IC 0,44 – 0,69)] PFS mediana valutazione commissione centrale in cieco di revisione: NR vs 11,1 mesi [HR: 0,43 (95%IC 0,29 – 0,63)] [Tripathy NEJM 2018]	no

Legenda: Hazard Ratio (HR); Intervallo Confidenza al 95% (IC 95%); Non statisticamente significativo (NS)

3. Valutazione del profilo di sicurezza

Per la valutazione del profilo di sicurezza di palbociclib, ribociclib e abemaciclib si è fatto riferimento ai rispettivi EPAR (*European public assessment report*). Si riportano in **Tabella 8** gli eventi avversi (EA) principali di grado 3 o di grado 4 emersi negli studi *pivotal* dei tre farmaci.

Tabella 8. Inibitori delle chinasi ciclina dipendente 4/6 (CDK 4/6): profilo di sicurezza		
principio attivo	Durata mediana del trattamento	EA di grado 3 oppure 4 riportati negli studi <i>pivotal</i>
palbociclib	PALOMA 2 21,5 vs 15 cicli	EA di grado 3 palbociclib + letrozolo vs letrozolo neutropenia 46,6% vs 0,5% leucopenia 14,2% vs 0% calo della conta neutrofili 13,3% vs 0,5% calo della conta globuli bianchi 10,4% vs 0% (PALOMA-2 EA grade 3 reported at a frequency $\geq 10\%$)
	PALOMA 3 5 vs 4 mesi	EA di grado 3 palbociclib + fulvestrant vs fulvestrant neutropenia 42,3% calo della conta neutrofili 12,5% calo della conta globuli bianchi 11,3% leucopenia 13,6% aumento AST 1,4% (PALOMA-3 EA grade 3 reported at a frequency $\geq 5\%$)
ribociclib	MONALEESA-2 13 vs 12,4 mesi	EA di grado 3/4 ribociclib + letrozolo vs letrozolo neutropenia 59,3% vs 0,9% leucopenia 21% vs 0,6% linfopenia 6,9% vs 0,9% anemia 1,2% vs 1,2% prolungamento QT 2,1% vs 0,6% tossicità epatobiliare 9,3% vs 3,6% nausea 4,8% vs 0,9% (Monaleesa-2 EA grade 3 and 4 reported at a frequency $\geq 20\%$ and $\geq 2\%$, respectively)
	MONALEESA-3 20,2 vs 14,1 mesi	EA di grado 3 ribociclib + fulvestrant vs fulvestrant neutropenia 36,6% vs 0% calo della conta neutrofili 13,3% vs 0% leucopenia 5,2% vs 0% calo della conta globuli bianchi 7% vs 0% aumento ALT 6,6% vs 0,4% aumento AST 4,8% vs 0,8% anemia 3,1% vs 2,1% (Monaleesa-3 EA grade 3 reported at a frequency $\geq 10\%$)
	MONALEESA-7 15,3 vs 12,8 mesi	EA di grado 3 ribociclib + letrozolo/anastrozolo vs letrozolo/anastrozolo neutropenia 39,1% vs 1,6% calo della conta neutrofili 23,4% vs 0,8% leucopenia 5,6% vs 0,4% calo della conta globuli bianchi 7,7% vs 0% neutropenia febbrile 2,4% vs 0,8% aumento ALT 4,8% vs 1,2% aumento AST 3,6% vs 1,2% anemia 2,4% vs 1,2% (Monaleesa-7 EA grade 3 reported at a frequency $\geq 2\%$)
abemaciclib	MONARCH-2 13 vs 9 mesi	EA di grado 3 abemaciclib + fulvestrant vs fulvestrant neutropenia 23,6% vs 1,3% leucopenia 8,6% vs 0% anemia 7% vs 0,9% aumento AST 2,3% vs 2,7% aumento ALT 3,9% vs 1,8% diarrea 13,4% vs 0,4% (Monarch-2 EA grade 3 reported at a frequency $\geq 10\%$)
	MONARCH-3 18 mesi circa in entrambi i bracci	EA di grado 3 abemaciclib + letrozolo vs letrozolo neutropenia 22% vs 0,6% leucopenia 8,3% vs 0% anemia 7% vs 1,2% aumento AST 3,7% vs 1,2% aumento ALT 6,1% vs 1,9% diarrea 9,5% vs 1,2% (Monarch-3 EA grade 3 reported at a frequency $\geq 10\%$)

3.1 Segnalazioni di sospetta reazione avversa a inibitori CDK 4/6 in Regione Piemonte

Il sistema di Farmacovigilanza tramite il monitoraggio delle segnalazioni spontanee di sospetta reazione avversa ai farmaci (ADR, *Adverse Drug Reaction*) valuta in un processo continuo, anche oltre le fasi di sperimentazione clinica, il rapporto beneficio/rischio dei farmaci affinché questo sia favorevole per la popolazione candidata al trattamento.

Le segnalazioni di sospetta reazione avversa a inibitori CDK 4/6 inserite in Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) dal 2017 al 2021, per la Regione Piemonte, sono state:

- n=29 per palbociclib,
- n=21 per ribociclib
- n=10 per abemaciclib.

Per palbociclib e ribociclib, oltre il 70% del totale delle segnalazioni inserite riferisce l'insorgenza di tossicità ematologiche (rispettivamente, 72% e 71,4%) mentre per abemaciclib, una segnalazione su due riporta tossicità di tipo gastrointestinale.

Il tasso di reazioni avverse gravi sul totale di quelle inserite in RNF è stato pari al: 72% per palbociclib, 57% per ribociclib e 50% per abemaciclib.

4. Valutazioni HTA e raccomandazioni

Il termine *Health Technology Assessment* (HTA) si riferisce ad un processo di valutazione in ambito sanitario che coinvolge professionisti afferenti a diversi ambiti e che è finalizzato a identificare, per una tecnologia, delle politiche sanitarie efficaci, sicure, rispondenti alle preferenze e ai valori dei singoli pazienti (*patient-centered care*).

Le evidenze scientifiche della letteratura disponibili per una tecnologia sanitaria ne guidano il processo di valutazione HTA. La valutazione della tecnologia sanitaria in esame viene effettuata, per popolazioni omogenee di pazienti, a partire dagli esiti e dai risultati ottenuti per confrontarli successivamente con quelli delle alternative disponibili. La valutazione di una tecnologia sanitaria prende quindi in esame gli aspetti clinici strettamente correlati (ad esempio: efficacia e sicurezza) e li giustappone a quelli non clinici ovvero organizzativi, sociali, economici, etc.

A livello internazionale sono presenti numerosi istituti indipendenti che ispirandosi ai principi dell'*evidence-based medicine* (EBM) raccolgono le migliori evidenze della letteratura disponibili, a supporto delle decisioni delle agenzie regolatorie nazionali in ambito sanitario. Ne sono un esempio: l'Istituto per la Qualità e l'Efficienza (IQWiG) in Germania, l'*Haute Autorité de Santé* (HAS) in Francia, il *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) nel Regno Unito oppure il *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) in Canada.

In Italia viene demandato alle Regioni il ruolo di fornire raccomandazioni di appropriatezza terapeutica e prescrittiva per ottimizzare l'assistenza fornita ai pazienti. In presenza di alternative terapeutiche i documenti regionali di indirizzo che raccolgono i dati più aggiornati di efficacia, sicurezza e utilizzo di risorse, costituiscono uno strumento di informazione e supporto a tutti i professionisti coinvolti nel percorso di cura. Per esempio, l'Emilia-Romagna e il Veneto hanno istituito dei gruppi di lavoro (GdL) multidisciplinari a livello regionale che si occupano di produrre delle raccomandazioni sui farmaci secondo il metodo GRADE, nel rispetto dei criteri di rimborsabilità previsti da AIFA.

4.1 HTA e valutazioni internazionali

Si riportano di seguito, in forma schematizzata, le valutazioni HTA più aggiornate che sono state prodotte dai principali istituti internazionali (**Tabella 9-11**).

Tabella 9. Raccomandazioni prodotte per palbociclib	
Istituto HTA	Valutazione
NICE – Inghilterra (gennaio 2020) https://www.nice.org.uk/guidance/ta619/resources/palbociclib-with-fulvestrant-for-treating-hormone-receptorpositive-her2negative-advanced-breast-cancer-pdf-82608965188549	✓ palbociclib+fulvestrant, in pazienti con carcinoma mammario HR+ HER2- localmente avanzato/metastatico già trattati con una terapia endocrina, non è raccomandato alla luce di un dato immaturo di OS. In questo setting terapeutico è da preferire l'associazione exemestane+everolimus, sebbene non ci si possa basare su confronti indiretti.
HAS-Francia (marzo 2019) https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-11/ibrance_asso_letrozole_summary_ct17010.pdf	✓ palbociclib+leozolo, in donne in menopausa con carcinoma mammario HR+ HER2- senza coinvolgimento viscerale, non precedentemente trattate per la malattia avanzata e che non hanno ricevuto letrozolo come trattamento adiuvante nei precedenti 12 mesi, è stato osservato un beneficio clinico elevato di palbociclib in combinazione a letrozolo.
IQWiG-Germania (marzo 2019) https://www.iqwig.de/en/projects/a16-74.html	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Nessun vantaggio di sopravvivenza come terapia di 1ª linea in post-menopausa in associazione a letrozolo ✓ Donne in pre/perimenopausa che hanno/non hanno ricevuto una precedente linea di terapia endocrina: non è dimostrato un valore aggiunto in termini di beneficio clinico ✓ Donne in postmenopausa in progressione dopo una precedente linea di terapia endocrina: non è dimostrato un valore aggiunto in termini di beneficio clinico ✓ Donne in postmenopausa non precedentemnte trattate: è stato osservato un minor beneficio rispetto a letrozolo
CADTH - Canada (maggio 2019) https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_palbociclib_ibrance_resub_abc_fn_rec.pdf	✓ palbociclib+letrozolo per il trattamento di donne in postmenopausa HR+ HER2- che hanno ricevuto un qualsiasi trattamento per malattia metastatica non è costo-efficace rispetto al solo letrozolo

Tabella 10. Raccomandazioni prodotte per abemaciclib

Istituto HTA	Valutazione
LBI-HTA – Germania (febbraio 2018) https://eprints.hta.lbg.ac.at/1154/1/DSD_HSO_Nr.78.pdf	✓ Complessivamente il trattamento di 1ª linea abemaciclib+ terapia endocrina ha mostrato un vantaggio in termini di PFS e risposta obiettiva (ORR) rispetto alla sola terapia endocrina nelle donne in post-menopausa con carcinoma mammario HR+ HER2- ad un follow-up mediano di 17.8 mesi. Il 30% dei pazienti arruolati nello studio presentava una buona prognosi di malattia e per essi il trattamento di combinazione potrebbe essere tardato per evitare un profilo di tossicità più marcato.
NICE-Regno Unito (settembre 2021) https://www.nice.org.uk/guidance/ta725	✓ Il trattamento con abemaciclib+fulvestrant è raccomandato in pazienti con carcinoma della mammella localmente avanzato o metastatico, HR+, HER2- che hanno ricevuto una precedente terapia endocrina. Nello studio sembra essere stato somministrato un dosaggio di abemaciclib superiore a quello effettivamente usato nella pratica clinica. Exemestane+everolimus viene considerata la migliore alternativa a un inibitore CDK4/6.
HAS-Francia (febbraio 2021) https://www.has-sante.fr/jcms/p_3237418/fr/verzenios-abemaciclib (dicembre 2018) https://www.has-sante.fr/jcms/c_2892921/fr/verzenios-abemaciclib	✓ abemaciclib+ fulvestrant parere favorevole per il rimborso della indicazione terapeutica (in donne in postmenopausa con carcinoma mammario HR+ HER2- senza coinvolgimento viscerale, come prima linea di terapia metastatica in pazienti con recidiva precoce dopo terapia endocrina oppure come seconda linea di trattamento per malattia metastatica dopo terapia endocrina che hanno ricevuto una precedente terapia endocrina) sebbene il beneficio clinico aggiunto rispetto al solo fulvestrant sia considerato minimo (CAV IV) ✓ abemaciclib+IA in donne in postmenopausa con carcinoma mammario RO+ HER2 - avanzato, senza crisi viscerale: significativo beneficio clinico ma nessun beneficio clinico dimostrato nella strategia terapeutica (CAV V)
CADTH-Canada (maggio 2019) https://www.cadth.ca/abemaciclib-advanced-or-metastatic-breast-cancer-details	✓ abemaciclib+IA in 1ª linea di terapia sistemica/endocrina in pazienti con malattia metastatica o avanzata e che hanno completato da almeno 12 mesi la terapia ormonale adiuvante: è stato osservato un aumento statisticamente significativo e clinicamente rilevante in termini di PFS mediana nel braccio trattato con abemaciclib+IA rispetto al braccio trattato con IA e un profilo di tossicità considerevole sebbene esso sia maneggevole.

Tabella 11. Raccomandazioni prodotte per ribociclib

Istituto HTA	Valutazione
<p>NICE – Inghilterra (marzo 2021) https://www.nice.org.uk/guidance/ta687/chapter/3-Committee-discussion</p> <p>https://www.nice.org.uk/guidance/ta687/resources/ribociclib-with-fulvestrant-for-treating-hormone-receptorpositive-her2negative-advanced-breast-cancer-after-endocrine-therapy-pdf-82609385092549</p>	<ul style="list-style-type: none"> ✓ ribociclib+fulvestrant, in pazienti con carcinoma mammario avanzato HR+ HER2- malattia localmente avanzata/metastatica che hanno ricevuto una precedente linea di terapia endocrina, è raccomandato.
<p>HAS-Francia (dicembre 2020) https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18724_KISQALI_PIC_REEV_AvisDef_CT18724.pdf</p> <p>(luglio 2020) https://www.has-sante.fr/jcms/p_3199713/en/kisqali</p> <p>(gennaio 2018) https://www.has-sante.fr/jcms/c_2827573/en/kisqali-ribociclib-protein-kinase-inhibitor-cdk-4/6</p>	<ul style="list-style-type: none"> ✓ ribociclib+fulvestrant, in pazienti con carcinoma mammario avanzato HR+, HER2 - malattia localmente avanzata/metastatica in postmenopausa (senza crisi viscerali) è rimborsato come terapia iniziale o in pazienti che hanno ricevuto una precedente terapia endocrina. È stato osservato un sostanziale beneficio clinico ma un minore vantaggio clinico aggiunto (CAV IV): mediana Os non raggiunta nel braccio ribociclib+fulvestrant e popolazione eterogenea arruolata nello studio (30% naive endocrino terapia, 50% in prima linea e 20% in seconda linea terapia) ✓ ribociclib+NSAI+LHRH, in pazienti con carcinoma mammario avanzato HR+, HER2 - malattia localmente avanzata/metastatica in premenopausa è rimborsato come terapia iniziale in pazienti senza crisi viscerali. È stato osservato un sostanziale beneficio clinico ma un minore vantaggio clinico aggiunto (CAV IV): popolazione eterogenea di pazienti in premenopausa (circa il 40% con tumore diagnosticato allo stadio metastatico e il 60% in stadio localizzato con recidiva metà dei quali in recidiva precoce della terapia ormonale con tamoxifene), impossibilità di stimare la quantità di effetto in modo robusto dai risultati ottenuti in ciascun sottogruppo in base alla terapia ormonale associata (NSAI o tamoxifene) ✓ ribociclib+IA: elevato beneficio clinico ma nessun valore aggiunto clinico dimostrato rispetto alla strategia terapeutica di prima linea per il carcinoma mammario metastatico avanzato HR+/HER2-, nelle donne in menopausa, in assenza di crisi viscerale (CAV V)
<p>IQWiG- Germania (luglio 2020) https://www.iqwig.de/download/a20-57_ribociclib_addendum-to-commission-a20-21_v1-0.pdf</p>	<ul style="list-style-type: none"> ✓ ribociclib+IA come terapia endocrina iniziale in donne in postmenopausa con carcinoma mammario HR+, HER2 - avanzato/metastatico, non è stato dimostrato un beneficio: nello studio MONALEESA-2 sono state incluse solo pazienti con ECOG 0-1 quindi non è certa la trasferibilità in quelle con ECOG ≥2, inoltre la maggior parte dei pazienti presentava al basale uno stadio IV di malattia (ca. mammella con metastasi distanti)
<p>CADTH (giugno 2020) https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2020/10194Ribociclib_MBC_FnRec_Chair%20Approved_Post04Jun2020_final.pdf</p>	<ul style="list-style-type: none"> ✓ ribociclib+NSAI+LHRH, in pazienti con carcinoma mammario avanzato HR+, HER2 - malattia localmente avanzata/metastatica in pre/perimenopausa è rimborsato come terapia endocrina iniziale in pazienti con buon performance status, senza metastasi CNS e che potrebbero aver ricevuto una precedente endocrinoterapia neo/adiuvante (DFS>12mesi dalla fine ET o dopo tamoxifene) e una linea di CT per malattia avanzata.

4.2 Raccomandazioni e documenti in Italia

È stata condotta nel contesto italiano una ricerca dei documenti di indirizzo regionale (*open data*) più aggiornati per l'impiego dei farmaci in oggetto della presente valutazione. A tal proposito è possibile fare riferimento a quanto già elaborato dal Gruppo GReFO della Regione Emilia-Romagna [Determina di aggiornamento del Prontuario Regionale n. 11195 del 01/07/2020]. Il panel del Gruppo GReFO, grazie all'acquisizione di un linguaggio comune basato su una solida metodologia di analisi delle prove di efficacia e sicurezza, condivide la migliore strategia terapeutica; in particolare individua il trattamento, con il miglior rapporto beneficio/rischio (b/r) ed il rapporto costo/opportunità più favorevole, per ogni tipologia di neoplasia e per ogni linea terapeutica.

Le raccomandazioni formulate dal Panel possono quindi essere così riassunte:

- **POSTMENOMAUSA** pazienti *naïve* per endocrinoterapia o con recidiva tardiva.

Raccomandazione POSITIVA FORTE (qualità delle evidenze MODERATA, b/r FAVOREVOLE) per:

[palbociclib + inibitore aromatasi \(IA\)](#)

[ribociclib + inibitore aromatasi \(IA\)](#)

[abemaciclib + inibitore aromatasi \(IA\)](#)

ribociclib + fulvestrant

Il panel del Gruppo GReFO concorda che la scelta tra i vari inibitori delle chinasi ciclino-dipendente CDK4/6 (palbociclib o ribociclib o abemaciclib) utilizzati in associazione a inibitori dell'aromatasi, avvenga per l'uso prevalente considerando il rapporto [costo/opportunità](#).

- **POSTMENOMAUSA** dopo endocrinoterapia per malattia metastatica o con recidiva precoce dalla fine della endocrinoterapia adiuvante.

Raccomandazione POSITIVA FORTE (qualità delle evidenze MODERATA, b/r FAVOREVOLE) per:

palbociclib + fulvestrant

ribociclib + fulvestrant

abemaciclib + fulvestrant

- **PREMENOMAUSA** in pazienti non sottoposte ad endocrinoterapia per malattia metastatica o in recidiva dopo oltre 12 mesi dalla fine della endocrinoterapia adiuvante.

Raccomandazione POSITIVA FORTE (qualità delle evidenze ALTA, b/r FAVOREVOLE) per:

ribociclib + IA+ LHRH

- **PREMENOMAUSA** in pazienti pretrattate con endocrinoterapia per malattia metastatica o in recidiva entro 12 mesi dalla fine della endocrinoterapia adiuvante.

Il panel del Gruppo GReFO ha deciso di non formulare raccomandazioni in quanto le prove di efficacia a supporto di tale indicazione derivano esclusivamente da piccoli sottogruppi degli studi registrativi utilizzati per le altre indicazioni in cui prevalgono le pazienti in postmenopausa. In tal caso, l'utilizzo sarà regolato dalle indicazioni rimborsate.

5. Costi comparativi per i tre inibitori delle cicline in base al setting di cura e linea di terapia

L'analisi delle evidenze disponibili in letteratura per i tre inibitori delle chinasi ciclina-dipendenti (CDK4/6) attualmente rimborsati in Italia per il tumore mammario RO+ HER2- consente di effettuare un confronto indiretto tra essi tenendo conto dei diversi setting (postmenopausa vs peri/premenopausa) e linee di terapia.

Si può quindi procedere a valutare i costi comparativi dei tre farmaci per setting e linea di terapia. È stato fatto un calcolo semplificato del costo terapia paziente/anno che considera unicamente il farmaco inibitore CDK4/6 e non la sua associazione a fulvestrant o IA. Si è scelto di riferirsi a un anno di terapia sebbene la durata di trattamento per i tre inibitori CDK4/6 nei rispettivi studi *pivotal* sia superiore.

La scelta del farmaco in base alla migliore alternativa e quando possibile in base al rapporto **costo/opportunità** può essere considerata nel seguente setting di terapia:

→ POSTMENOPAUSA "1 linea"

[pazienti *naive* per endocrinoterapia o con recidiva tardiva (DSF≥12mesi)]

farmaco	differenziale di costo rispetto a palbociclib	note
1. palbociclib + inibitore aromatasi	-	
2. abemaciclib + inibitore aromatasi	+ 5%	
3. ribociclib + inibitore aromatasi	+ 20%	

Nello stesso setting ribociclib + fulvestrant gode del requisito di innovatività (piena) fino al 21.5.2023

→ POSTMENOPAUSA "2 linea"

[dopo una precedente linea ormonale o in recidiva precoce DSF<12mesi]]

Esistono per tutti e tre i farmaci dati di aggiornati di *Overall Survival* (con follow-up più lungo per abemaciclib, pari a 56,3 mesi) e per questo potrebbe essere più complesso proporre ai clinici una scelta in base alla migliore alternativa e se possibile in base a rapporto costo/opportunità, tuttavia si può aprire una discussione in merito. In questo setting di terapia sia abemaciclib che ribociclib godono del requisito di innovatività (rispettivamente fino a 12.12.2022 e fino al 21.5.2023) ed inoltre questi due farmaci hanno mostrato un vantaggio maggiore in termini di OS rispetto a palbociclib.

farmaco	differenziale di costo rispetto a palbociclib	note
1. palbociclib + fulvestrant	-	
2. abemaciclib + fulvestrant	+ 5%	requisito innovatività terapeutica fino al 12/12/2022
3. ribociclib + fulvestrant	+ 20%	requisito innovatività terapeutica fino al 22/5/2023

6. Conclusioni

I tre inibitori CDK 4/6 attualmente disponibili nelle linee di trattamento considerate hanno indicazioni terapeutiche registrate identiche, con l'esclusione della popolazione maschile, che è in indicazione solo per il palbociclib. I registri AIFA riservano invece la prima linea di trattamento nella premenopausa unicamente a ribociclib in associazione a inibitore aromatasi e LHRH.

I tre farmaci hanno dati di PFS complessivamente sovrapponibili. I dati di OS ove presenti mostrano un vantaggio clinicamente significativo rispetto a quanto ottenuto con la sola ormonoterapia, tuttavia l'Hazard Ratio risulta significativamente inferiore a quello della PFS. Per quanto vi siano delle differenze sottili e metodologiche tra i diversi principi attivi e i relativi studi clinici, si può quindi intravedere un effetto di classe rispetto all'efficacia per molti dei setting e linee di terapia analizzate nel presente documento.

I tre farmaci sono gravati da effetti collaterali, che però differiscono tra i diversi principi attivi. Gli effetti collaterali sono significativi e portano in alcuni casi alla sospensione del trattamento.

Bibliografia

IBRANCE®- EPAR – Assessment Report [EMA/652627/2016].

IBRANCE®- EPAR – Product Information ultimo aggiornamento 21.07.2021.

KISQALI®- EPAR – Assessment Report [EMA/888562/2018].

KISQALI®- EPAR – Product Information ultimo aggiornamento 18.11.2021.

KISQALI®- EPAR – Assessment Report [EMA/506968/2017].

VERZENIOS®- EPAR – Assessment Report [EMA/ 551438/2018].

VERZENIOS®- EPAR – Product Information ultimo aggiornamento 21.04.2022.

I numeri del cancro in Italia edizione 2021

Waks AG et Al., “Breast Cancer Treatment: A Review”. JAMA. 2019;321(3):288-300.

Determina n. DG/957/2020 GU Serie Generale n.235 del 22-09-2020.

Determina n. DG 543/2020 GU Serie Generale n.130 del 21-05-2020.

Finn RS et Al., “Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer”. N Engl J Med 2016; 375:1925-36.

Finn RS et Al., “Long-Term Pooled Safety Analysis of Palbociclib in Combination with Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive/Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: Updated Analysis with up to 5 Years of Follow-Up”. The Oncologist 2021; e749-e755.

Turner NC et Al., “Overall Survival with Palbociclib and Fulvestrant in Advanced Breast Cancer”. N Engl J Med 2018; 379:1926-36.

Cristofanilli M et Al., “Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial”. Lancet Oncol 2016; 17: 425–39.

Hortobagyi GN et Al., “Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer”. Ann Oncol 2018; 29: 1541–7.

Hortobagyi GN, et Al, “Overall Survival with Ribociclib plus Letrozole in Advanced Breast Cancer”. N Engl J Med. 2022 Mar 10;386(10):942-950. doi: 10.1056/NEJMoa2114663. PMID: 35263519.

Slamon DJ et Al., “Ribociclib plus fulvestrant for postmenopausal women with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer in the phase III randomized MONALEESA-3 trial: updated overall survival”. Ann Oncol 2021; 32(8):1015-24.

Slamon DJ et Al., “Phase III Randomized Study of Ribociclib and Fulvestrant in Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: MONALEESA-3”. J Clin Oncol 2018; 36(24): 2465-72.

Tripathy D et Al., “Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial”. *Lancet Oncol* 2018; 19: 904–15.

Im S-A et Al., “Overall Survival with Ribociclib plus Endocrine Therapy in Breast Cancer”. *N Engl J Med* 2019; 381: 307–16.

Johnston S et Al., “MONARCH 3 final PFS: a randomized study of abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer”. *NPJ Breast Cancer* 2019; 5:5.

Sledge GW et Al., “MONARCH 2: Abemaciclib in Combination With Fulvestrant in Women With HR+/HER2–Advanced Breast Cancer Who Had Progressed While Receiving Endocrine Therapy”. *J Clin Oncol* 2017; 35(25):2875-84.

Sledge GW et Al., “The Effect of Abemaciclib Plus Fulvestrant on Overall Survival in Hormone Receptor–Positive, ERBB2–Negative Breast Cancer That Progressed on Endocrine Therapy—MONARCH 2 A Randomized Clinical Trial”. *JAMA Oncol.* 2020;6(1):116-24.

Appendice

Tabella 1A. Inibitori delle chinasi ciclina dipendente 4/6 (CDK 4/6): criteri di rimborsabilità da Registro AIFA	
principio attivo	ulteriori criteri (esclusione/inclusione) principali
palbociclib	<ul style="list-style-type: none"> - È consentito il passaggio a palbociclib a seguito di tossicità inaccettabile con un altro inibitore CDK4/6 - Blocco registro se metastasi cerebrali non sono clinicamente stabili da almeno 4 settimane - Blocco registro per ECOG \geq 3 - Blocco registro se il paziente presenta crisi viscerale (diffusione viscerale sintomatica che mette a rischio la vita del paziente nel breve termine) - Blocco registro per l'associazione con fulvestrant in pazienti con Child Plug C
ribociclib	<ul style="list-style-type: none"> - È consentito il passaggio a ribociclib a seguito di tossicità inaccettabile con un altro inibitore CDK4/6 - Blocco registro se metastasi cerebrali non sono clinicamente stabili da almeno 4 settimane - Blocco registro per ECOG \geq 3 - Blocco registro in pazienti affette da sindrome QT lungo, malattia cardiaca non controllata. - Blocco registro se il paziente presenta crisi viscerale (diffusione viscerale sintomatica che mette a rischio la vita del paziente nel breve termine)
abemaciclib	<ul style="list-style-type: none"> - È consentito il passaggio ad abemaciclib se è dovuto a tossicità inaccettabile in corso di terapia con un altro inibitore CDK4/6 - Blocco se metastasi cerebrali non sono clinicamente stabili da almeno 4 settimane - Blocco ECOG \geq 3 - Blocco se il paziente presenta crisi viscerale (diffusione viscerale sintomatica che mette a rischio la vita del paziente nel breve termine)

Centro di Documentazione sul Farmaco della Regione Piemonte

Tabella A2. PICO studi pivotal palbociclib	PALOMA- 2 [Finn RS N Eng J Med 2016] [EMA/652627/2016]	PALOMA- 3 [Cristofanilli M Lancet Oncol 2016] [Turner NC N Eng J Med 2018] [EMA/652627/2016]
Tipo di studio	RCT di fase III, multicentrico, in doppio cieco che ha valutato efficacia e sicurezza di palbociclib+letrozolo vs placebo+letrozolo, in donne in postmenopausa con carcinoma mammario HR+ HER2- che non hanno ricevuto nessun precedente trattamento sistemico per malattia avanzata.	RCT di fase III, multicentrico, in doppio cieco, che ha valutato l'efficacia e la sicurezza di palbociclib +/- fulvestrant +/- goserelina in donne HR+ HER2-, in progressione dopo precedente terapia endocrina.
N° pz arruolati	666	521
Criteri di inclusione	<ul style="list-style-type: none"> • Donne età ≥18aa con diagnosi di adenocarcinoma mammario, con evidenza di malattia ricorrente o metastatica non eleggibili a resezione mammaria oppure radioterapia con intento curativo e per le quali la chemioterapia non è indicata. • Carcinoma mammario HR +, HER2 – e con conferma stato postmenopausa • Malattia misurabile secondo criteri RECIST v.1.1 o lesioni solo ossee (malattia non misurabile) • ECOG 0-2 • Adeguata funzione d'organo e midollare 	<ul style="list-style-type: none"> • Donne età ≥18aa con diagnosi di adenocarcinoma mammario, con evidenza di malattia ricorrente o metastatica non eleggibili a resezione mammaria oppure radioterapia con intento curativo. In progressione durante /entro 12 mesi terapia adiuvante a base di IA oppure tamoxifene oppure in progressione durante/entro 1 mese dalla fine della precedente terapia con IA. Le pazienti potevano aver fatto una precedente linea di CT + terapia endocrina per malattia avanzata/metastatica • Carcinoma mammario HR +, HER2 – • Stato menopausale: postmenopausa oppure pre/perimenopausa • Malattia misurabile secondo criteri RECIST v.1.1 o lesioni solo ossee (malattia non misurabile) • ECOG 0-1 • Adeguata funzione d'organo e midollare
Criteri di esclusione PRINCIPALI	<ul style="list-style-type: none"> • Precedente trattamento con inibitori CDK 4/6 • Presenza di crisi viscerali 	<ul style="list-style-type: none"> • Precedente trattamento con: fulvestrant, everolimus, inibitori CDK 4/6 oppure PI3K • Presenza di crisi viscerali • Evidenza o storia di metastasi CNS
gruppo intervento vs controllo	intervento: palbociclib 125 mg / die os per 3 settimane, seguite da 1 settimana di stop + 2.5 mg /die os in modo continuativo + letrozolo controllo: placebo + letrozolo	intervento: palbociclib 125 mg / die os per 3 settimane, seguite da 1 settimana di stop + fulvestrant 500 mg i.m al giorno 1 e 15 del ciclo 1, poi al giorno 1 del ciclo 2 e così a seguire controllo: placebo + fulvestrant
Endpoint primario	PFS (sopravvivenza libera da progressione)	PFS (sopravvivenza libera da progressione)
Endpoint secondari	Overall Survival (OS) Duration of Response (DR)	Overall Survival (OS) Objective Response (OR)

Centro di Documentazione sul Farmaco della Regione Piemonte

Tabella A3. PICO studi pivotal ribociclib	MONALEESA-2 [Hortobagyi GN Ann Oncol 2018] [Hortobagyi NEJM 2022] [EMA/CHMP/506968/2017]	MONALEESA-3 [Slamon JCO 2018] [Slamon JCO 2021] [EMA/888562/2018]	MONALEESA-7 [Im S-A NEJM 2019] [Tripathy NEJM 2018] [EMA/888562/2018]
Tipo di studio	RCT di Fase III in doppio cieco che ha valutato efficacia e sicurezza di ribociclib + letrozolo VS letrozolo, in pazienti HR+ HER2- con malattia localmente avanzata che non hanno ricevuto un precedente trattamento	RCT di Fase III in doppio cieco che ha valutato efficacia e sicurezza di ribociclib + fulvestrant per il trattamento di pazienti (donne in postmenopausa e uomini) HR+ HER2- con carcinoma mammario metastatico/avanzato che hanno ricevuto una precedente terapia endocrina o che hanno ricevuto solo una linea di terapia endocrina	RCT di Fase III in doppio cieco che ha valutato efficacia e sicurezza di ribociclib + tamoxifene/goserelina VS NSAI + goserelina per il trattamento di donne in premenopausa HR+ HER2- con carcinoma mammario avanzato
N° pz arruolati	668	726	672
Criteri di inclusione	<ul style="list-style-type: none"> • Donne età ≥18aa in postmenopausa, in progressione dopo 12 mesi dal completamento della terapia endocrinoterapia neo/adiuvante, non dovevano aver ricevuto una precedente terapia sistemica per la malattia avanzata • Carcinoma mammario HR +, HER2 – • Malattia misurabile secondo criteri RECIST v.1.1 o lesioni solo ossee (malattia non misurabile) • ECOG≤1 • Malattia locoregionale recidivante non suscettibile a resezione o radioterapia a scopo curativo 	<ul style="list-style-type: none"> • Donne e uomini età ≥18aa, donne postmenopausa, in progressione dopo/entro 12 mesi dal completamento della terapia endocrinoterapia neo/adiuvante oppure pazienti con malattia metastatica/avanzata non precedentemente trattati oppure pazienti con evidenza di progressione dopo una precedente endocrinoterapia • Carcinoma mammario HR +, HER2 – • Malattia misurabile secondo criteri RECIST v.1.1 o lesioni solo ossee (malattia non misurabile) • ECOG≤1 • Buona funzionalità d’organo e di midollo 	<ul style="list-style-type: none"> • Donne età ≥18aa e <60aa in perimenopausa, non precedentemente trattate o con DFS≥12mesi dalla terapia adiuvante oppure con recidiva precoce DFS < 12 mesi, pazienti che avevano fatto fino ad 1 precedente linea di CT e che l’hanno interrotta da almeno 28gg l’arruolamento. • Carcinoma mammario HR +, HER2 – • Malattia misurabile secondo criteri RECIST v.1.1 o lesioni solo ossee (malattia non misurabile) • ECOG≤1 • Buona funzionalità d’organo e di midollo
Criteri di esclusione PRINCIPALI	<ul style="list-style-type: none"> • Precedente trattamento con: inibitori CDK 4/6 • Presenza di crisi viscerali • Evidenza o storia di metastasi CNS • Carcinoma mammario infiammatorio 	<ul style="list-style-type: none"> • Precedente trattamento con: inibitori CDK 4/6, fulvestrant, CT neo/adiuvante • Child-Pugh B-C • Evidenza o storia di metastasi CNS • Carcinoma mammario infiammatorio 	<ul style="list-style-type: none"> • Precedente trattamento con: inibitori CDK 4/6 • Carcinoma mammario infiammatorio • Evidenza o storia di metastasi CNS
gruppo intervento vs controllo	intervento: ribociclib 600 mg/die giorni 1-21 (ciclo 28 gg) + letrozolo 2.5 mg /die controllo: placebo+ letrozolo	intervento: ribociclib 600 mg/die giorni 1-21 (ciclo 28 gg) + fulvestrant 500 mg im al giorno 1 e 15 del ciclo 1, poi al giorno 1 del ciclo 2 e così a seguire controllo: placebo+ fulvestrant	intervento: ribociclib 600 mg/die giorni 1-21 (ciclo 28 gg) + tamoxifene 20 mg/die oppure NSAI [letrozolo 2.5mg/die oppure anastrozolo 1mg/die] + goserelin 3.6mg im per ogni ciclo di 28 gg controllo: placebo+ tamoxifene oppure letrozolo/anastrozolo + goserelina

Centro di Documentazione sul Farmaco della Regione Piemonte

continuazione Tabella A3.			
	MONALEESA-2 [Hortobagyi GN Ann Oncol 2018] [Hortobagyi NEJM 2022] [EMA/CHMP/506968/2017]	MONALEESA-3 [Slamon JCO 2018] [Slamon JCO 2021] [EMA/888562/2018]	MONALEESA-7 [Im S-A NEJM 2019] [Tripathy NEJM 2018] [EMA/888562/2018]
Endpoint primario	PFS (sopravvivenza libera da progressione)	PFS (sopravvivenza libera da progressione)	PFS (sopravvivenza libera da progressione)
Endpoint secondari	Overall Survival (OS) Overall Response Rate (ORR)	Overall Survival (OS) Overall Response Rate (ORR)	Overall Survival (OS) Overall Response Rate (ORR)

Centro di Documentazione sul Farmaco della Regione Piemonte

Tabella 4A. PICO studi pivotal abemaciclib	MONARCH 2 [Sledge GW et Al., J Clin Oncol 2017] [Sledge GW et Al., JAMA Oncol 2020] [EMA/551438/2018]	MONARCH 3 [Goetz MP et Al., J Clin Oncol 2017] [Johnston S et Al., NPJ Breast Cancer 2019] [EMA/551438/2018]
Tipo di studio	RCT di Fase III in doppio cieco che ha valutato efficacia e sicurezza di abemaciclib + fulvestrant VS fulvestrant+placebo, in pazienti HR+ HER2- con malattia localmente avanzata o metastatica	RCT di Fase III in doppio cieco che ha valutato efficacia e sicurezza di abemaciclib + inibitore aromatasi (IA) vs IA + placebo, in pazienti HR+ HER2- con malattia localmente avanzata o metastatica che non hanno ricevuto una precedente terapia in questo setting
N° pz arruolati	669	493
Criteri di inclusione	<ul style="list-style-type: none"> • Donne età ≥18aa in qualsiasi stato menopausale (quelle in post-menopausa dovevano ricevere un agonista LHRH) in progressione durante endocrinoterapia neo/adiuvante, con recidiva precoce entro 12 mesi dalla ormonoterapia adiuvante (DSF≤12 mesi) o durante la terapia endocrina per malattia avanzata. Le pazienti non dovevano aver ricevuto più di una precedente linea di endocrinoterapia o una precedente chemioterapia per malattia avanzata • Carcinoma mammario HR +, HER2 – • Malattia misurabile secondo criteri RECIST v.1.1 o lesioni solo ossee (malattia non misurabile) • ECOG≤1 • Malattia locoregionale recidivante non suscettibile a resezione o radioterapia a scopo curativo 	<ul style="list-style-type: none"> • Donne età ≥18aa in post/peri menopausa, in progressione entro 12 mesi dal completamento della terapia endocrinoterapia neo/adiuvante, non dovevano aver ricevuto una precedente terapia sistemica per la malattia avanzata • Carcinoma mammario HR +, HER2 – • Malattia misurabile secondo criteri RECIST v.1.1 o lesioni solo ossee (malattia non misurabile) • ECOG≤1 • Malattia locoregionale recidivante non suscettibile a resezione o radioterapia a scopo curativo • Funzionalità d'organo accettabile
Criteri di esclusione PRINCIPALI	<ul style="list-style-type: none"> • Precedente trattamento con: fulvestrant, everolimus, oppure inibitori CDK 4/6 • Presenza di crisi viscerali • Evidenza o storia di metastasi CNS 	<ul style="list-style-type: none"> • Precedente trattamento con: everolimus, oppure inibitori CDK 4/6 • Presenza di crisi viscerali, diffusione linfangitica o carcinomatosi leptomeningea • Evidenza o storia di metastasi CNS • Carcinoma mammario infiammatorio
gruppo intervento vs controllo	intervento: abemaciclib 150 mg/bid os (gg 1 – 28) + fulvestrant 500 mg i.m giorno 1 e 15 del ciclo 1, poi al giorno 1 del ciclo 2 e così a seguire controllo: fulvestrant + placebo	intervento: abemaciclib 150 mg/bid os (gg 1 – 28) + letrozolo 2.5 mg/die oppure anastrozolo 1 mg /die os per cicli 28 giorni controllo: IA + placebo
Endpoint primario	PFS (Sopravvivenza libera da progressione)	PFS (Sopravvivenza libera da progressione)
Endpoint secondari	ORR (Objective Response Rate), OS (Overall Survival), CBR (Tasso beneficio clinico)	ORR (Objective Response Rate), OS (Overall Survival), CBR (Tasso beneficio clinico)